UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1956 — N° 82

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CONCERNANT L'INTOXICATION AIGUË PAR LE PENTACHLOROPHÉNATE DE SOUDE.

ÉTUDE BIOLOGIQUE ESSAIS THÉRAPEUTIQUES.

(Travail des Laboratoires de la Fondation Bergonié et du Laboratoire de Médecine Légale et Médecine du Travail de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 30 Juin 1956

PAR

Louis-Jean BOSSEVAIN

CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Né à Pessac (Gironde), le 23 Août 1926.

Examinateurs de la Thèse :

MM. DERVILLÉE, professeur..... *Président*

BLANQUET, professeur..... *Juges*

L'ÉPÉE, agrégé..... *Juges*

LENG-LÉVY, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0003

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1956 — N° 82

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CONCERNANT L'INTOXICATION AIGUË PAR LE PENTACHLOROPHÉNATE DE SOUDE.

ÉTUDE BIOLOGIQUE. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES.

(Travail des Laboratoires de la Fondation Bergonié et du Laboratoire de Médecine Légale et Médecine du Travail de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 30 Juin 1956

PAR

Louis-Jean BOSSEVAIN

CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Né à Pessac (Gironde), le 23 Août 1926.

Examinateurs de la Thèse :

MM. DERVILLÉE, professeur..... *Président*

BLANQUET, professeur.....

L'ÉPÉE, agrégé..... *Juges*

LENG-LÉVY, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1956

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	N.
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLEE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPELE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)
M. CAZAUX (Pharmacie 3e Section)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD / CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE / ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / MORETTI / LAVIGNOLLE / MARTIN-DUPONT / DAVID-CHAUSSE / J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS / DARMAILLACQ
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE / CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS / M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPEE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE / FAUGERE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR / CHAVANNAZ / TINGAUD / DARMAILLACQ / LAPORTE
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN / LEVY / MORETTI / DAVID-CHAUSSE / RIVIERE / MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : André GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de mon infinie tendresse et de toute ma reconnaissance.

A MON ÉPOUSE

Elle fut à mes côtés pendant la majeure partie de mes études. Que ce travail soit pour elle un gage de profonde affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES J.-M. PAOLI ET G. DELMON

Leurs connaissances des techniques de laboratoire nous furent d'un précieux secours.
Nous tenons à les assurer de notre très sincère amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAZARINI

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

MÉDECIN EXPERT PRÈS DES TRIBUNAUX

MÉDECIN INSPECTEUR DU TRAVAIL

Il guida nos premiers pas dans cette étude.
En hommage respectueux.

A MONSIEUR BABIN

PHARMACIEN CHIMISTE EN CHEF DE 1re CLASSE DE LA MARINE

AGRÉGÉ DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

DOCTEUR EN PHARMACIE

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

CHEF DU SERVICE DE BIOCHIMIE A LA FONDATION BERGONIÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il nous a accueilli dans le laboratoire de Chimie de la Fondation Bergonié. Il nous a montré les techniques de laboratoire que nous devions utiliser.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

A MONSIEUR MOUNIER

CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIQUE MÉDICALE

DOCTEUR EN PHARMACIE

Il sut en quelques mots nous rappeler les principes de physique indispensables à l'élaboration de ce travail.
Nous lui en exprimons notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. P. LACHAPÈLE

PROFESSEUR DE CARCINOLOGIE

ÉLECTRORADIOLOGISTE DES HÔPITAUX

DIRECTEUR DU CENTRE ANTICANCÉREUX DE BORDEAUX
ET DU SUD-OUEST

MEMBRE DE LA COMMISSION DU CANCER

CONSEIL PERMANENT DE L'HYGIÈNE SOCIALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Nous le remercions de nous avoir autorisé à travailler dans les laboratoires de la Fondation Bergonié.
Nous nous permettons de lui présenter l'expression de notre plus profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LENG-LÉVY

AGRÉGÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'ORDRE DE LA LIBÉRATION
KING'S MEDAL FOR COURAGE IN THE CAUSE OF FREEDOM
OFFICIER D'ACADÉMIE

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fit en acceptant de juger cette thèse.
Il fut un de nos maîtres de clinique médicale.
Nous voudrions l'assurer que nous gardons le plus vivant souvenir de son enseignement.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. L'ÉPÉE

AGRÉGÉ DE MÉDECINE LÉGALE ET MÉDECINE DU TRAVAIL
ASSISTANT DE DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE DES HÔPITAUX
OFFICIER D'ACADÉMIE

Nous lui devons le choix de notre sujet de thèse.
Qu'il nous permette de le remercier de l'accueil qu'il nous a toujours réservé et des conseils judicieux qu'il n'a cessé de nous prodiguer, sans lesquels ce modeste travail n'aurait pu être mené à bien.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BLANQUET

PROFESSEUR DE PHYSIQUE PHARMACEUTIQUE
DOCTEUR ÈS SCIENCES

Il nous fit un très grand honneur en nous accueillant dans son Laboratoire de la Fondation Bergonié.
L'intérêt qu'il porta à ce travail en nous donnant tous les conseils qu'il estimait nécessaires nous permit de résoudre le plus grand nombre des problèmes que nous nous posions.
Nous voudrions lui exprimer notre plus vive gratitude et l'assurer de notre profonde admiration.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DERVILLÉE

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE ET MÉDECINE DU TRAVAIL

MEMBRE DE LA COMMISSION INTERNATIONALE PERMANENTE POUR LA MÉDECINE DU TRAVAIL

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Il nous a conseillé dans le choix de notre sujet de thèse.

Il nous a guidé pas à pas dans l'élaboration de ce travail, nous faisant largement profiter de son expérience, nous rappelant sans cesse les principes de la recherche scientifique et nous manifestant toujours le plus grand intérêt.

Qu'il nous soit permis de lui présenter le témoignage de notre respectueuse gratitude.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CONCERNANT L'INTOXICATION AIGUË PAR LE PENTACHLOROPHÉNATE DE SOUDE

INTRODUCTION

Les propriétés fongicides, insecticides et herbicides du pentachlorophénate de soude en font un produit très répandu.

Il est surtout utilisé dans les industries du bois pour éviter son « bleuissement » et, d'une façon générale, sa détérioration par les champignons et les insectes.

Il est malheureusement agressif pour l'Homme et les animaux supérieurs, et détermine des intoxications qui peuvent aboutir à la mort.

Les ouvriers qui le manipulent se trouvent donc particulièrement exposés.

Le petit nombre d'observations publiées laisse penser que l'affection reste rare.

Tous les degrés peuvent s'observer dans la maladie : depuis l'affection bénigne qui attire seulement l'attention du médecin du travail et incite à la prudence, jusqu'à la forme mortelle en quelques heures, où le thérapeute reste aujourd'hui encore désarmé. Toutes les sémiologies intermédiaires peuvent se présenter : atteintes qui régressent sous l'influence d'un traitement symptomatique et d'un arrêt de travail et états torpides qui peuvent entraîner le malade dans la mort, à plus ou moins brève échéance.

Nous nous sommes particulièrement intéressé à la forme

aiguë mortelle qui soulève un véritable problème d'urgence médicale.

Si l'expérimentation animale publiée jusqu'à ce jour par les divers auteurs nous procure de précieux renseignements en ce qui concerne la toxicologie et le métabolisme du produit, elle ne donne que peu de précisions pour l'étude biologique de l'intoxication et la thérapeutique à envisager.

Cette carence partielle devait orienter nos recherches. Nous avons tenu à étudier nous-même les effets du toxique sur l'animal par les procédés habituels d'investigation clinique.

Nos observations devaient nous inciter à l'étude de quelques mesures biologiques.

Nous avons complété nos recherches par des essais thérapeutiques pour essayer d'en déduire si les perturbations enregistrées étaient seules responsables de la mort des animaux intoxiqués.

Nous n'avons pas résolu le problème dans son ensemble, mais si nous avons pu attirer l'attention de chercheurs et de médecins du travail qui pourront perfectionner et généraliser les moyens de protection, nous penserons avoir atteint notre but.

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DU PENTACHLOROPHÉNOL ET DE SON SEL DE SOUDE

A la suite de MM. R. Truhaut, G. Vitte et E. Boussemart [31], il semble difficile, en l'état actuel de nos connaissances, d'écrire une mise au point de ces propriétés, à la fois plus complète et plus précise.

Dans ces conditions, nous ne pourrons que résumer brièvement ce travail.

Ces auteurs rappellent que le pentachlorophénol a été préparé pour la première fois en 1841 par Ermann et Laurent. Les procédés de préparation ont été améliorés au cours des années qui ont suivi [3].

Aujourd'hui, le pentachlorophénol se prépare à partir du benzène (C_6H_6). Ce carbure d'hydrogène, en phase vapeur, agit sur le chlore, dans un tube de quartz, pour donner de l'hexachlorobenzène (C_6Cl_6). Ce dernier composé, mis en présence de soude (NaOH) à 240°, se transforme en pentachlorophénol (C_6Cl_5OH).

Du point de vue physique, le pentachlorophénol cristallise dans le benzène sous forme de prismes rhomboïdaux blancs; le point de fusion est compris entre 190° et 191°; le point d'ébullition se situe entre 309° et 310°; il est

sublimable en aiguilles soyeuses; il est presque insoluble dans l'eau, mais soluble dans de nombreux solvants organiques.

Nous devons préciser que ce corps possède une tension de vapeur de 0,000017 mm de mercure à 0°, et 0,14 mm de mercure à 100°.

Du point de vue chimique, le corps étudié possède les propriétés des acides grâce à sa fonction phénol accompagnée des cinq atomes de chlore de la molécule. Cette fonction phénol lui confère la propriété de former des pentachlorophénates par action sur les alcalis.

Il peut produire, en particulier, du pentachlorophénate de soude (C_6Cl_5ONa). Ce dernier est d'usage plus courant dans l'industrie que le phénol correspondant, car ce sel de soude est soluble dans l'eau et ne nécessite pas l'emploi de solvants organiques onéreux qui restreindraient l'utilisation du produit.

Le pentachlorophénol se solubilise à chaud dans les solutions aqueuses de carbonate de sodium avec dégagement de gaz carbonique, mais il est insoluble dans les solutions aqueuses d'ammoniaque. Il peut être caractérisé par les précipités colorés qu'il forme avec les sels des métaux lourds. Il est transformé en quinone tétrachlorée par l'acide chlorhydrique. L'action de l'acide nitrique fumant produit une coloration rouge orangée qu'il convient de ne pas confondre avec la coloration des vapeurs nitreuses. En présence de bleu de méthylène, il donne une combinaison bleue soluble dans le chloroforme, presque toujours accompagnée d'une coloration parasite qui en gêne l'appréciation. Il ne coagule pas les albumines [31]. Nous avons vérifié :

- Que le pentachlorophénate de soude ne réduit pas la liqueur de Fehling;
- Que le *p*H d'une solution à 37,5 p. 1.000 était de 9,8;
- Que le potentiel d'oxydo-réduction de cette même solution est de 97 mv à 20° par rapport à l'électrode au calomel.

Du point de vue biologique, les propriétés de ce corps conditionnent son emploi.

Son pouvoir antiseptique a été confirmé par Bayle [4].

Son pouvoir antifongique est la propriété qui lui assure la plus large partie de son utilisation. Non seulement il empêche l'action de la levure de bière sur la fermentation du glucose, mais c'est un véritable anticryptogamique.

Ses propriétés herbicides en font un agent actif contre les plantes adventices des champs de céréales.

Son pouvoir insecticide incitera à l'utiliser pour la destruction des chenilles, des poux, des lyctidés, des bostrychidés et des termites en particulier.

Bayle a indiqué que son action toxique se faisait aussi sentir sur les mollusques et sur les animaux supérieurs : poissons, batraciens et mammifères [4].

Largement utilisé dans l'industrie du bois, parfois même du cuir, du papier, des étoffes, utilisé aussi en agriculture et à des fins ménagères, le pentachlorophénol et son sel de soude sont des produits dangereux pour l'Homme.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS CLINIQUES

La première observation clinique publiée date de 1951. A cette époque, Baader et Bauer [1] rapportaient les cas de dix ouvriers, employés dans une entreprise de fabrication de pentachlorophénol. Ils étaient atteints de lésions d'acnée avec folliculite et furonculose, accompagnées, huit fois sur dix, de névralgies des membres inférieurs. L'expérimentation sur des animaux de laboratoire les a amenés à penser qu'il s'agissait plutôt d'une intoxication générale que d'une dermite de contact.

En 1952, MM. Truhaut, L'Epée et Boussemart [30] rapportaient deux cas d'intoxication mortelle chez deux ouvriers d'une scierie qui manipulaient du pentachlorophénate de soude.

Le premier transpira, se plaignit de courbatures, de céphalée, d'asthénie; son état empira et il mourut en moins de vingt-quatre heures.

Le second présenta un facies vultueux avec sudation. Sa température dépassa 43° en moins de douze heures. Le malade assoiffé, pâle, avait le regard fixe et les pupilles dilatées. Il était raidi par des contractures musculaires et un liquide incolore s'écoulait par l'orifice buccal. Il mourut en six heures.

En 1954, Baccot décrivait deux cas de conséquences moins graves [2].

Le premier était celui d'un ouvrier qui manipulait le pentachlorophénol. Dyspnée et sueurs nocturnes étaient les seuls signes sémiologiques. Légère anémie et polyneutrophilie demeuraient les seules perturbations biologiques décelables.

Le second était un peu particulier, car un solvant à base de « white spirit » était utilisé pour la préparation de la solution de pentachlorophénol.

Glossite, sueurs, dyspnée, asthénie sexuelle, légère anémie et polynucléose neutrophile, tel était le croquis pathologique présenté par ce malade.

En 1955, le Docteur Parant portait à la connaissance de la Société de Médecine du Travail de Bordeaux, le cas d'un employé d'une entreprise de fabrication de peinture [23]. Il était chargé de préparer des échantillons afin d'y incorporer une certaine quantité de pentachlorophénate de soude. Il ne semble pas qu'auparavant il ait été en contact avec ce produit.

Au soir du premier jour de travail, il ressent une certaine fatigue, « est pris de diarrhée et de coliques, transpire énormément, se plaint d'avoir soif et absorbe plus d'un litre de lait sans être désaltéré ». Le lendemain matin, sa température monte à 38°5. La symptomatologie s'amende en trois jours, ce qui lui permet de rejoindre immédiatement son poste.

Il est important de remarquer la présence d'une albuminurie intermittente dans les antécédents du malade.

La comparaison de deux numérations globulaires et de deux formules leucocytaires pratiquées à quatre mois d'intervalle, avant et après l'épisode pathologique, nous montre :

— Une diminution du nombre des globules blancs, qui s'abaisse de 8.000 à 6.000 par mm^3;

— Une identité de la formule leucocytaire, qui indique toujours 62 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;

— Un même nombre de 5.000.000 de globules rouges par mm³.

Il a été retrouvé une albuminurie s'élevant à 0,25 g par litre, avec un culot de centrifugation urinaire normal, et un taux d'urée sanguine ne dépassant pas 0,35 g par litre.

L'auteur indique que « les symptômes ont rapidement régressé et n'ont entraîné aucune séquelle notable ».

En 1956, MM. M. Creyx, J. Leng-Lévy, J. David-Chaussé, A. Serre, G. Laborit et P. Mullon [10] publient une observation qui met l'accent sur les troubles sanguins dus à l'intoxication par le pentochlorophénate de soude.

Le malade était employé dans une scierie, au traitement des bois par le dérivé pentachloré du phénol. Pendant plusieurs mois, il s'est plaint d'asthénie, d'hyporexie, de palpitations, de dyspnée d'effort, puis il a présenté des épistaxis, des gingivorragies, des pétéchies, des ecchymoses des membres inférieurs. L'altération sanguine était profonde :

— Le taux d'hémoglobine était de 85 p. 100;

— L'anémie était sévère puisqu'il ne lui restait que 1.896.000 globules rouges par mm³;

— La valeur globulaire était donc supérieure à l'unité;

— Le nombre des globules était abaissé à 2.740 par mm³, avec la formule :

47 p. 100 de polynucléaires neutrophiles,
51 p. 100 de lymphocytes,
2 p. 100 de monocytes.

A son entrée à l'hôpital, sa tension artérielle était de l'ordre de 10 - 6; la température dépassait très légèrement 37°. La ponction médullaire dénotait une aplasie importante. L'auscultation laissait entendre un souffle systolique mésocardiaque.

Malgré les transfusions sanguines, la médullothérapie, la vitaminothérapie, l'état du malade ne s'améliorait que très

peu et il finissait par mourir avec une exophtalmie que les auteurs attribuaient à un hématome rétrobulbaire, dans un coma accompagné de « soubresauts musculaires, d'une respiration stertoreuse, d'un pouls misérable et irrégulier ».

L'observation que nous nous permettons d'écrire a été portée à notre connaissance par l'intermédiaire de M. le Professeur agrégé L'Epée.

Au début d'un mois de juin, un homme jeune, de trente-huit ans, était embauché en qualité de trempeur dans une scierie. A ce poste de travail, il manipulait un produit à base de pentachlorophénate de soude. Au matin du dixième jour, il était pris de malaises et devait abandonner le chantier vers 10 heures.

L'aggravation de son état exigeait son transport dans un établissement de soins, mais il décédait vers 18 heures, avant que son hospitalisation fut effective.

Le médecin, appelé d'urgence, constatait une coloration à la fois cuivrée et cyanotique des téguments de la moitié supérieure du corps, une température supérieure à 42° au pli du coude et des excoriations à la partie inférieure de l'abdomen. Après la mort, la rigidité cadavérique était presque immédiate, voisine de la tétanisation généralisée.

Les recherches toxicologiques ne pouvaient mettre les pentachlorophénols en évidence que dans les reins et les urines.

L'examen anatomo-phatologique montrait :

— Des lésions congestives, glomérulaires et interstitielles des reins;

— Des modifications des alvéoles pulmonaires qui étaient remplis d'une sérosité homogène.

L'examen du sang, prélevé une dizaine de minutes après la mort, décelait une azotémie de l'ordre de 0,92 g par litre, une glycémie de 2,25 g par litre, un taux d'hémoglobine de 65 p. 100 avec :

— 2.140.000 hématies par mm^3;

— Une valeur globulaire de 1,35;

— Et 4.600 globules blancs par mm³, comprenant :

71 p. 100 de polynucléaires neutrophiles,
0 — — basophiles,
0 — — éosinophiles,
22 — de lymphocytes,
7 — de monocytes.

Nous n'avons aucun renseignement sur le résultat de ces mêmes examens avant le contact toxique.

Cette observation est bien incomplète, mais la précocité de la mort en est seule responsable.

En résumé, nous pouvons dire qu'il s'agissait d'un homme jeune, probablement en contact avec le pentachlorophénate de soude depuis peu de temps seulement, mort en quelques heures, dans un tableau d'hyperthermie et de cyanose, avec une hyperglycémie, une hyperazotémie, une anémie hyperchrome, une légère leucopénie, particulièrement marquée pour les monocytes, sans que nous puissions délimiter avec exactitude la part de l'intoxication dans les troubles décelés.

L'analyse de ces observations semble montrer que l'intoxication par le pentachlorophénate de soude peut déterminer toute une gamme de troubles. depuis le simple état d'asthénie apparemment sans lendemain jusqu'à la mort en quelques heures. Nous avons souvent retrouvé un certain degré d'atteinte rénale qui semble potentialiser le processus pathologique.

Sur la seule foi des documents que nous venons de rappeler, il paraît possible de dégager un certain nombre de signes sémiologiques.

L'intoxication par le pentachlorophénol ou son sel de soude peut donc engendrer :

1° Des troubles généraux : asthénie et hyperthermie pouvant atteindre 43° ;

2° Des troubles cutanés à type d'acnée, de folliculites et de brûlures des extrémités digitales non signalées dans

les observations ci-dessus, mais bien connues des médecins du travail que nous avons interrogés;

3° Une atteinte rénale ou une déviation du métabolisme général se manifestant par de l'hyperglycémie;

4° Un état congestif à peu près généralisé;

5° Des troubles respiratoires manifestés à l'étape pulmonaire par de la dyspnée, et à l'étape sanguine par de la cyanose, traduction de l'insaturation capillaire en oxygène;

6° Une atteinte sanguine matérialisée par une anémie généralement hyperchrome.

Aucun renseignement concernant les autres perturbations biologiques n'a été noté.

Il est certain que le malade peut parfois mourir en quelques heures, sans qu'aucune thérapeutique efficace ait vu encore le jour.

CHAPITRE III

LES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

A notre connaissance, l'expérimentation animale fut inaugurée par Bayle [4]. Il détermina les doses minima mortelles de toxique pour les différentes espèces de Vertébrés.

Les effets pathologiques devaient être découverts en partie grâce à tout un ensemble de travaux rassemblés par MM. Truhaut, Vitte et Boussemart [31].

Certains des symptômes présentés par les animaux ont été retrouvés plus tard en clinique humaine.

Pour des doses léthales de toxiques, les auteurs américains notent, en effet :

— Une dyspnée à type de polypnée;

— Une hyperthermie;

— De l'asthénie;

— De l'hyperglycémie avec glycosurie;

— Enfin, dans la plupart des cas, la mort par collapsus cardiaque.

Les expérimentateurs ont montré que la pénétration du toxique peut se faire par voie cutanée.

Avec des doses infra-léthales de pentachlorophénol, MM. Truhaut, Vitte et Boussemart [32] ne constataient qu'un léger amaigrissement accompagné d'une albuminurie passagère. Dans une autre série d'expériences, les mêmes

auteurs ont utilisé les recherches de F. J. Traissac [29] pour léser les reins des animaux avant de les intoxiquer. Ils ont conclu que les sujets rendus néphrétiques sont plus sensibles à l'action du pentachlorophénol que les sujets primitivement sains, que le produit s'élimine en majeure partie par les urines, en compagnie de phénols moins chlorés, enfin que le toxique atteint une concentration élevée au niveau du cerveau.

Des essais expérimentaux d'intoxication chronique ont été tentés par MM. Roche, Viallier, Chopin et Mme Brune [27]. Ils ont prouvé que le produit peut s'accumuler dans l'organisme et peut y atteindre une concentration capable de provoquer la mort.

Si ces travaux venaient très heureusement compléter notre connaissance de la pathologie, la part la plus originale se situe, croyons-nous, dans la première tentative thérapeutique scientifiquement étudiée.

« Les parasympathicomimétiques tels que le sulfate d'atropine, écrivent-ils, injectés au cobaye avant le pentachlorophénol, ne nous ont donné aucun résultat » [27]. « Il en est de même pour le 3277 R. P. (Phénergan) et le 3554 R. P. (Multergan) [9]. »

Par contre, des guérisons spectaculaires ont été observées avec l'emploi du 4560 R. P. (Largactil). Ils associaient ce dernier produit au sérum physiologique et à l'action du froid. Dans certains cas, les sujets d'expérience recevaient une quantité appréciable de phényl-éthyl-malonyl-urée. Ils réalisaient donc une hibernation artificielle. Pour une dose de 200 mg de pentachlorophénate de soude par kg de poids corporel, les 15 animaux témoins décédaient; sur 5 animaux hibernés, ils enregistraient une guérison.

Cherchant à préciser le rôle des différents constituants de cette thérapeutique, ils concluaient : « Les meilleurs résultats sont réalisés par une association de 4560 R. P. et de sérum physiologique. Ils sont meilleurs qu'avec l'hibernation... ».

Les auteurs n'indiquent pas si le traitement est appliqué avant l'injection de pentachlorophénol ou s'il est appliqué une fois les animaux intoxiqués.

Les examens anatomo-pathologiques décèlent très souvent une congestion généralisée intense au niveau de presque tous les organes, accompagnés parfois de petites hémorragies [27]. Les cloisons des alvéoles pulmonaires peuvent être le siège d'hyperplasie, et les cellules nerveuses elles-mêmes paraissent gravement lésées.

Selon Mc Gavack [21], une leucopénie avec lymphocytose relative semble constituer l'altération sanguine la plus fréquente.

Conduite par von Œttingen [22], l'étude du métabolisme du pentachlorophénol injecté par voie gastrique, chez le Lapin, montre que 9 % seulement sont métabolisés. Il ne se combine ni à l'acide sulfurique, ni à l'acide gluconique comme le font les phénols.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES

I. — OBSERVATIONS DES ANIMAUX INTOXIQUÉS

Seules les intoxications aiguës qui posent de véritables problèmes d'urgence médicale nous ont intéressé.

Nous avons entrepris ces recherches sans idées préconçues, espérant que l'observation clinique nous dirigerait vers la vérification de quelques constantes physico-chimiques du milieu intérieur.

Au cours de l'expérimentation animale, nous avons essayé de nous placer le plus près possible des conditions de la clinique humaine.

Le toxique employé était le produit habituellement utilisé dans l'industrie pour le trempage du bois : le xylophène Na. Il est à base de pentachlorophénate de soude; il se présente sous forme d'une poudre jaunâtre soluble dans l'eau. Il dégage une odeur piquante qui force à l'éternuement mais qui est différente de l'odeur de chlore.

Nous avons utilisé une solution à 3,75 p. 100.

Dans un premier temps, nous avons injecté par voie sous-cutanée, à quatre cobayes, 200 mg de xylophène Na par kg de poids environ.

Cobaye n° 1

Poids : 560 g.
Température initiale : 37°2 (*).
Injection de 2,9 cm³ de la solution par voie sous-cutanée.
Température une heure après : 37°2.
Température deux heures après : 38°8.
La mort survient environ deux heures quarante après l'injection.

Cobaye n° 2

Poids : 650 g.
Température initiale : 38°.
Injection de 3,4 cm³ de la solution par voie sous-cutanée.
Température une heure après : 38°6.
Température deux heures après : 39°2.
La mort survient trois heures dix minutes environ après l'injection.

Cobaye n° 3

Poids : 450 g.
Température initiale : 38°6.
Injection de 2,4 cm³ de la solution par voie sous-cutanée.
Température une heure après : 38°9.
Température deux heures après : 39°6.
La mort survient quatre heures environ après l'injection.

Cobaye n° 4

Poids : 610 g.
Température initiale : 36°5.
Injection de 3,2 cm³ de la solution par voie sous-cutanée.
Température une heure après : 36°5.
Température deux heures après : 37°4.
Température trois heures après : 38°.
L'animal résiste trente heures avant de succomber.

(*) La température a été prise avec un thermomètre dit « spécial pour petits animaux », qui diffère sensiblement du « thermomètre à cobaye », dont la description est donnée dans l'ouvrage classique de Dumas [13]. Avec ce dernier appareil, la température normale du cobaye est de l'ordre de 39°.

Nous avons noté chez tous ces animaux une certaine immobilité dont le début se situait à peu près au moment de l'ascension de la courbe thermique. Ils présentaient ensuite une polypnée qui s'amplifiait peu à peu. Ils manifestaient bientôt une certaine asthénie entrecoupée de crises tétaniques. Ils ne tardaient pas à s'étendre sur le ventre, puis sur le flanc. Comme les expérimentateurs précédents, nous observions à ce moment un liquide visqueux, non sanglant, incolore, qui s'écoulait par l'orifice buccal, agglutinant les poils d'alentour.

Les lèvres se cyanosaient au fur et à mesure de l'évolution. La palpation de la région thoracique nous permettait de mieux nous rendre compte de l'accélération de la fréquence et de l'augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires. Nous avions sous nos doigts une sensation de vibrations audibles à distance, prédominant à l'inspiration. Nous percevions aussi les battements cardiaques devenant de plus en plus rapides et de plus en plus énergiques.

L'auscultation systématique, poursuivie pendant toute la phase terminale de l'intoxication, nous laissait entendre, du côté pulmonaire, les râles ronflants de tonalité basse, prédominants à l'inspiration. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence les râles fins que l'on perçoit classiquement dans l'œdème aigu du poumon. Nous nous sommes rendu compte que nous entendions encore les battements cardiaques, le plus souvent assourdis et en arythmie complète, alors qu'il n'était plus possible d'entendre les bruits pulmonaires.

La pesée des cobayes avant l'injection de toxique et après la mort n'a pas pu mettre en évidence une perte sensible de poids.

La rigidité cadavérique a été particulièrement précoce. Trois fois les cadavres ont été raidis en moins de dix minutes, deux fois ils sont restés figés dans l'attitude qu'ils présentaient au moment de la mort. Delavat situe la rigidité cadavérique du Cobaye aux environs de quatre-vingt-dix minutes après la mort [11].

Nous avons pratiqué une série de numérations globulaires sur le cobaye n° 2. Le sang a été prélevé à l'oreille et dilué à 1/200 dans du liquide de Marcano. Nous avons compté 6.460.000 globules rouges par millimètre cube avant l'injection de toxique et 6.530.000 quelques minutes avant la mort. Ces deux nombres sont pratiquement comparables. Nous n'avons pas compté les globules blancs ni établi la formule leucocytaire.

Seul le cobaye n° 4, qui a résisté trente heures, nous a permis de recueillir une quantité suffisante d'urine qui réduisait la liqueur de Fehling.

Sur un animal d'un autre groupe, nous avons effectué un dosage de la glycémie. Le sang d'un animal normal contenait 1,40 g de sucre par la méthode de Follin. Le même échantillon, additionné de pentachlorophénate, en contenait 1,30 g (baisse consécutive à la dilution). Chez un animal intoxiqué, la glycémie atteignait 1,70 g et 2,30 g au moment de la mort.

A l'autopsie de ces animaux, nous constations une congestion œdémateuse des poumons et du foie avec des suffusions hémorragiques particulièrement marquées au niveau du point d'injection du toxique.

II. — RECHERCHES DE QUELQUES MODIFICATIONS DES CONSTANTES DU MILIEU INTÉRIEUR

Polypnée et rigidité cadavérique précoce, tels sont les signes qui devaient nous inciter à rechercher les perturbations biologiques susceptibles de justifier, au moins en partie, la mort de nos animaux d'expérience.

Primitive ou secondaire, la polypnée est un facteur de déperdition d'eau et de gaz carbonique.

La vérification des équilibres hydrique et ionique, d'une part, et acido-basique, d'autre part, nous a paru indispensable.

Selon Hamburger [17], la connaissance de la pression osmotique du plasma donne une idée suffisamment approchée de l'équilibre hydrique de l'organisme.

Il est facile de mesurer les variations de cette pression osmotique en mesurant les variations de l'abaissement du point cryoscopique. Ces deux propriétés peuvent se traduire par deux fonctions dépendant du même paramètre, à une constante près. Nous savons, en effet, que les lois de Raoult et de Pfeffer peuvent respectivement s'écrire :

$$\Delta t = K \frac{C}{M} \text{ et } \omega = a T \frac{C}{M}, \text{ où K et a T sont des constantes.}$$

Cependant, il nous a paru intéressant de savoir si cette variation éventuelle devait être imputée à la fraction ionisable ou à la fraction non ionisable des corps dissous. Pour nous faire une opinion sur ce sujet, nous avons fait appel à la mesure de la résistivité électrique du plasma qui ne dépend que de la fraction ionisable.

La variation de l'équilibre acidobasique du milieu intérieur a été recherchée par la mesure du *p*H sanguin et par la détermination de la réserve alcaline.

Ces mêmes mesures pouvaient nous servir à la vérification de quelques constantes perturbées parfois dans les états tétaniques.

Nous avions remarqué que le sang des animaux malades était beaucoup plus foncé que le sang des animaux sains.

Cette constatation, ajoutée à l'observation de la cyanose présentée par les travailleurs intoxiqués, devait nous inciter à mesurer les variations du potentiel d'oxydo-réduction du tissu sanguin.

A. — Les méthodes utilisées

1° *La cryoscopie.*

Nous venons de voir que la cryoscopie représente une méthode indirecte, mais précise, de mesure de la pression osmotique du plasma, dont on peut ainsi vérifier la constance à chaque instant.

Techniquement, nous avons utilisé un microcryoscope demandant 2,5 cm³ de plasma au maximum. Cet appareil a déjà été décrit par Granier [16]. Nous nous sommes référé au même auteur pour corriger l'erreur due à la surfusion.

Les mesures demandent un soin attentif, mais les résultats peuvent être parfaitement connus avec une précision du centième de degré.

2° *La résistivité électrique.*

La mesure de la résistivité électrique nous renseignera sur les éléments ionisés du plasma, et le résultat trouvé sera approximativement en raison inverse de la quantité d'électrolytes qu'il contient.

Techniquement, nous avons utilisé un pont de mesure classique comportant un tube cathodique miniature comme détecteur de zéro. L'ensemble est adapté à une cellule qui permet d'opérer avec 0,5 cm³ de plasma.

Dans le cas d'une anomalie de la pression osmotique, la connaissance simultanée du point d'abaissement cryospique et de la résistivité électrique d'un même plasma nous précise si le déséquilibre est provoqué par les électrolytes ou par les non électrolytes [17].

3° *Le pH sanguin.*

Le *p*H sanguin peut faire l'objet de deux types de déterminations : l'une directe, l'autre indirecte.

Pendant longtemps, on a préféré la méthode indirecte

qui utilise évidemment l'équation d'HENDERSON-HASSELBACH : $pH = pk + \log \frac{\text{réserve alcaline}}{\text{taux de } CO_2}$, car il suffisait de mesurer les deux termes du rapport par des méthodes chimiques.

La méthode directe posait des difficultés techniques presque insurmontables. La très grande résistance d'entrée du système de mesure constitué par l'association de l'électrode de verre et de l'électrode au calomel, ne permettait pas la mise en jeu directe de la méthode d'opposition. Elle posait des difficultés considérables dans la construction d'amplificateurs éventuels.

Depuis quelques années seulement, ces difficultés ont été levées et la méthode peut être utilisée avec sécurité.

Nous avons utilisé le type suivant d'électrodes, décrites par P. BLANQUET, A. P. LACHAPÈLE et leurs collaborateurs [7].

« *a)* L'aiguille de ponction veineuse est directement reliée à la chambre de mesure C au moyen d'un tube de nylon — biologiquement inactif —, la partie supérieure de cette chambre étant constituée par l'électrode de verre E_1, solidaire du rodage R.

« *b)* L'électrode au calomel E_2 se trouve sur l'ajutage de sortie, la continuité électrique étant assurée par un joint de KCl amianté.

« *c)* L'ensemble est thermostaté à 37 ± 1/10 de degré (la vérification de la température pouvant être faite à chaque instant au moyen du thermomètre T).

« *d)* Les joints entre l'aiguille et le système d'électrodes, entre le système d'électrodes et le flacon déversoir, sont réalisés au moyen de tubes de nylon, biologiquement inactifs. Avant d'effectuer la mesure, on prend soin que le sang ait lavé plusieurs fois la chambre de mesure et qu'il s'en trouve au moins 2 cm^3 dans le flacon déversoir. Il n'y a donc aucun contact avec l'air.

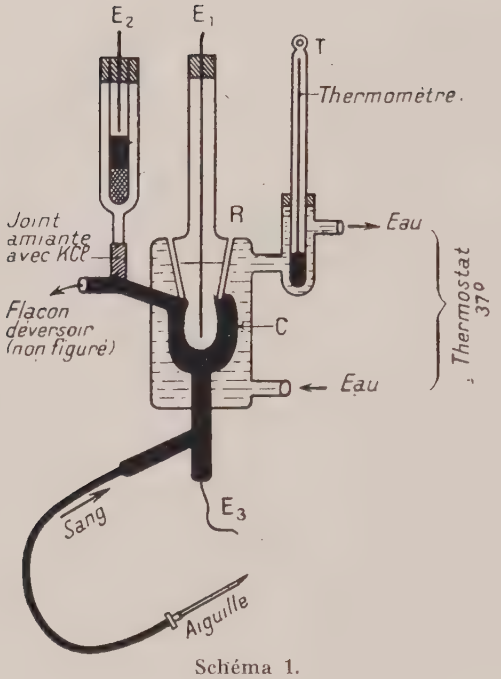


Schéma 1.

« *e)* Le sang n'est pas aspiré comme lorsqu'on se sert d'une électrode seringue. Si l'on utilise des aiguilles à ponction veineuse de calibre moyen, il a envahi la chambre de mesure C en vingt secondes environ.

« *f)* On utilise toujours la même électrode de verre, ce qui est un avantage très appréciable.

« *g)* Le système d'électrodes décrit et correspondant au schéma 1 est connecté à un voltmètre à lampe spécialement conçu. La sortie de ce volmètre attaque un convertisseur de mesure « CUG II », solidaire d'un enregistrement à plume 0-4 mA.

« L'avantage d'un tel ensemble est qu'il permet l'étalement d'une faible gamme de *p*H sur un grand cadran (dans toutes nos expériences nous pouvions mesurer des *p*H compris entre 7,07 et 7.73 sur un cadran de 12 cm) (toutes les caractéristiques techniques de notre ensemble ont été données dans un mémoire antérieur [8]).

« *h)* La précision des mesures est de ± 0,01 unité *p*H. »

L'appareil que nous avons utilisé nous donnait la possibilité d'enregistrer ces valeurs.

Nous considérons que les indications données par la mesure directe du *p*H et par la mesure de la réserve alcaline sont complémentaires :

La mesure du *p*H nous renseignant sur l'état d'alcalose, d'acidose ou de compensation du milieu étudié;

La mesure de la réserve alcaline nous donnant une idée de la manière dont s'effectue la compensation ou le déséquilibre.

4° *Mesure du potentiel d'oxydo-réduction.*

La plupart des réactions qui prennent naissance dans l'organisme vivant sont des oxydo-réductions (l'oxydation correspondant à une perte d'électrons, et la réduction à un gain d'électrons).

Il existe à chaque instant un équilibre entre la forme oxydée et la forme réduite, dont nous pouvons avoir connaissance par l'intermédiaire d'une seule mesure électrométrique.

Pour un système simple, il existe une force électromotrice : $E = K\,T \log \frac{(\text{oxydé})}{(\text{réduit})}$.

E est le potentiel d'oxydo-réduction par rapport à un système de référence;

K est une constante qui dépend de la nature du système, et T est la température absolue.

Ce potentiel d'oxydo-réduction varie avec le *p*H du milieu. Dans le cas particulier du sang, nous n'avons pas à tenir compte du *p*H qui est pratiquement constant.

Expérimentalement, la mesure se fait très simplement entre une électrode de platine nu et une électrode au calomel.

« *a)* La mesure du potentiel d'oxydo-réduction est effectuée dans une chambre de capacité de 2 ml répondant au schéma ci-après :

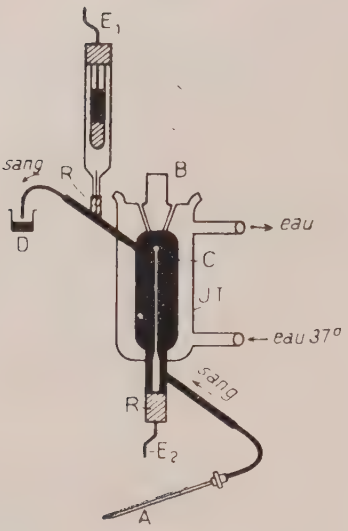


Schéma 2.

« *b)* Le fil de platine est monté sur un joint nylon polystyrène biologiquement inactif qui occupe la partie inférieure de la chambre;

« *c)* La partie supérieure est obturée hermétiquement par un rodage étanche en verre plein qui remplace l'électrode de verre que nous utilisions pour les mesures du *p*H;

« *d)* Le sang est amené dans la partie inférieure de la chambre par un tube de nylon directement adapté à l'aiguille de ponction;

« *e)* Sur l'ajutage de sortie qui communique avec un flacon déversoir, se trouve une courte dérivation sur laquelle on adapte l'électrode au calomel, la continuité électrique étant assurée par un joint de KCl amianté;

« *f)* L'ensemble de la chambre de mesure est entouré d'une jaquette thermostatique où circule de l'eau maintenue à 37° (± 1/10°); le contrôle de la température peut être fait à chaque instant au moyen d'un thermomètre placé dans cette jaquette;

« *g)* Le potentiel qui existe entre le fil de platine et l'électrode au calomel est enregistré au moyen d'un ensemble électronique qui a fait l'objet d'une description détaillée dans un mémoire antérieur [25].

« En résumé, son principe est le suivant : la différence de potentiel qui prend naissance entre le fil de platine et l'électrode au calomel est soumise à un voltmètre à lampe, très stable; la sortie du voltmètre attaque un potentiomètre automatique pour lequel le procédé de mesure est équivalent à celui des potentiomètres de zéro : la compensation automatique de la tension mesurée est réalisée à l'aide d'un élément à cadre mobile très sensible. » (P. Blanquet et Y. Arnaud [6].)

La précision de la mesure est de ± 1 mv.

Cette mesure va nous fournir un renseignement global sur l'état physico-chimique du sang, et nous indiquera s'il y a prédominance d'éléments oxydés ou d'éléments réduits.

B. — Expression des résultats

Les mesures de l'abaissement cryoscopique et de la résistivité plasmatique ne sont que des moyens détournés pour connaître la pression osmotique et avoir une idée du nombre de particules ionisées contenues dans le plasma.

Pour que la comparaison de ces résultats soit plus facile, nous exprimerons la pression osmotique en milliosmoles, sachant que l'osmole, qui en vaut 1.000, est la presssion exercée par une molécule gramme ou un ion gramme de corps dissous dans un litre de solution. Cette pression s'exprime par le même nombre que la concentration moléculaire ou ionique de la solution.

Pour un milieu aussi complexe que le plasma, on ne peut pas établir une relation directe entre sa résistivité ou sa conductivité et le nombre de particules ionisées qu'il contient. Des particules ionisées de différentes valences sont en effet mélangées, et il est facile de comprendre que plus la valence d'une particule sera élevée, plus la charge électrique transportée sera importante, plus la résistivité sera réduite.

Il fallait donc trouver un « dénominateur commun » et

exprimer la résistivité en milliéquivalents. Le milliéquivalent est la millième partie de l'équivalent qui peut s'exprimer par le nombre de valences grammes contenues dans un litre d'une solution.

Si nous appelons ion gramme la quantité d'ion contenue dans une molécule gramme d'un corps simple ou composé de valence n, une valence gramme de cet ion en sera la n ième partie.

Remarquons que, dans les cas simples de solutions contenant un seul ion monovalent, le nombre de milliéquivalents est le même que le nombre de milliosmoles. Si la solution contient un ion bivalent, le nombre de milliéquivalents est le double du nombre de milliosmoles; si l'ion est trivalent, le nombre de milliéquivalents est le triple du nombre de milliosmoles, etc.

Il a été donné des formules empiriques simples [17], applicables au plasma avec suffisamment d'approximation pour relier, d'une part, le nombre de milliéquivalents à la résistivité, d'autre part, la pression osmotique au point cryoscopique : $E = \frac{1.800.000}{\rho\,(100 - 0{,}25\,P)}$ et $\omega = 540\,\Delta\,t$, dans lesquelles ω est la pression osmotique exprimée en milliosmoles, $\Delta\,t$ est l'abaissement du point cryoscopique en degrés centigrades, E est le nombre de milliéquivalents par litre de la solution, ρ est la résistivité à 37° en ohms/cm²/cm, P est le taux des protides sanguins en gramme par litre.

La mesure du taux des protides sanguins a été effectuée par la méthode pondérale. Le sérum a été traité par un mélange d'alcool et d'acétone, filtré, desséché et pesé.

Pour mesurer la résistivité, nous ne disposions pas d'une enceinte thermostatée à 37°. Nous avons plongé la cuve de mesure dans un vase rempli d'eau à la température du laboratoire. Cette température reste pratiquement constante

pendant toute la durée de la mesure. Nous avons calculé la résistivité à 37° à l'aide de la formule :

$$\rho\, t = \rho_0\, (1 + \alpha\, t)$$

où ρt est la résistivité à la température t et ρ_0 la résistivité à 0°. Le cœfficient α varie selon la nature du conducteur.

Nous avons tenu à mesurer la valeur de α sur un échantillon de plasma de cobaye. Pour cela, nous avons mesuré sa résistivité à des températures différentes. Connaissant les valeurs de ρ et de t, il suffit d'un système de deux équations pour connaître la valeur de α.

La résistivité de l'échantilllon est de :

89 ohms/cm²/cm à 25°
66 — à 45°
56 — à 53°
64 — à 48°
68 — à 43°
76 — à 37°
80 — à 31°

Nous pouvons donc calculer 21 valeurs de α (autant que d'arrangements de 7 équations deux à deux).

La valeur moyenne est de :

$$\frac{-1}{108}$$

La valeur maximum est de :

$$\frac{-1}{169}$$

La valeur minimum est de :

$$\frac{-1}{84{,}3}$$

La formule donnant le nombre de milliéquivalents en fonction de la résistivité n'est pas d'une rigueur absolue.

Un calcul simple montrerait que :

$$\rho = \frac{2}{e^2\left(\frac{M_1 a_1}{m_1 u_1} + \frac{M_2 a_2}{m_2 u_2} + \frac{M_3 a_3}{m_3 u_3} + \ldots\right)}$$

Dans laquelle ρ est la résistivité à la température considérée, e est la charge électrique de l'électron, a_1, a_2, a_3 le parcours libre moyen respectif de chaque catégorie d'ions, u_1, u_2, u_3 la vitesse d'agitation thermique respective de ces mêmes ions, m_1, m_2, m_3 la masse respective de chaque ion, M_1, M_2, M_3 le nombre de milliéquivalents correspondant à chaque groupe d'ions.

Pour connaître le nombre de milliéquivalents M du plasma, il faudrait isoler la somme $M_1 + M_2 + M_3$..., et, pour cela, il faudrait faire intervenir un facteur qui dépend du nombre, de la valence, de la masse, du parcours libre moyen et de la vitesse d'agitation thermique de chacun des ions en présence.

Il apparaît évident qu'une formule empirique, donnant le nombre de milliéquivalents par litre en fonction de la résistivité du plasma, doit faire intervenir un facteur de correction dû aux protéines pour serrer la vérité de plus près, car les paramètres cités ci-dessus ont des valeurs très différentes de celles trouvées pour les ions minéraux.

Si, dans une solution très complexe comme le plasma ou le sérum, la concentration d'un seul des ions varie très peu, le parcours libre moyen et la vitesse d'agitation thermique restent pratiquement constants. La différence de résistivité peut s'écrire :

$$\rho - \rho' \# \frac{2\,m\,u}{e^2\,a(M - M')}.$$

A mesure que la différence des concentrations augmentera, la différence entre ces deux membres deviendra de plus en plus nette, à fortiori si les ions sont différents.

Il n'est donc pas absolument exact d'additionner le nom-

bre de milliéquivalents revenant à chaque électrolyte d'une solution complexe pour connaître le nombre de milliéquivalents contenus dans cette solution. L'expérience a cependant vérifié la règle d'additivité à 1 p. 100 près pour les solutions dont la concentration était inférieure à N/10 [5].

Il nous semble que le plasma atteint une concentration supérieure. Chez l'homme normal, le seul chlorure de sodium y est dissous à raison de 7 g par litre environ. Cette concentration représente, à peu de chose près, 0,12 molécule gramme par litre, soit une solution peu différente de N/8,33.

Le sang est un liquide qui s'altère très vite en dehors de l'organisme et son potentiel d'oxydo-réduction varie de façon appréciable à l'air libre.

Le problème de la mesure biologique à l'intérieur même de la veine n'a pas été résolu. Nous sommes donc forcé d'opérer dans le minimum de temps et, pour cela, l'aiguille de ponction est directement reliée à la cuve de l'appareil.

Afin d'interpréter les résultats de façon plus précise, les courbes des variations de ces potentiels en fonction du temps ont été enregistrées sur papier.

Si nous voulons comparer deux mesures, il est nécessaire de se reporter au même temps t après le temps 0 où le sang est sorti de la veine.

Comme les courbes ne sont pas superposables, la comparaison ne peut être qu'approchée. La lecture la moins erronée sera celle qui sera faite le plus près possible du temps 0.

Nous devons remarquer que le rapport des potentiels d'oxydo-réduction de deux systèmes ne donne une idée de leur différence d'état d'oxydation ou de réduction que si leurs *p*H sont identiques, les mesures ayant été effectuées à la même température. Dans le cas contraire, nous devons nous référer à leurs *r*H respectifs.

A titre d'exemple, pour une température de 18°, le potentiel d'oxydo-réduction varie de 5,8 mv lorsque le *p*H varie de 0,1 unité.

Pour un *p*H voisin de la neutralité, une diminution de potentiel correspond à une réduction et une augmentation correspond à une oxydation.

C. — Les mesures

1° Mesure de la pression osmotique du plasma.

Le sang a été prélevé chez les cobayes par ponction cardiaque, il a été hépariné, centrifugé, et nous avons recueilli le plasma sur lequel nous avons mesuré l'abaissement du point cryoscopique.

Le tableau ci-dessous donne les résultats de nos mesures pour le plasma de chaque animal sain et intoxiqué.

Cobayes	Etat	t'	t°	T	Δt sain	Δt intoxiqué	ω	
N° 9	Sain	— 3,80	— 0,60	+ 0,13	— 0,69	»	372	»
	Intoxiqué	— 3,22	— 0,61	+ 0,12	»	— 0,71	»	383
N° 10	Sain	— 2,92	— 0,62	+ 0,13	— 0,73	»	394	»
	Intoxiqué	— 2,82	— 0,56	+ 0,38	»	— 0,91	»	491
N° 11	Sain	— 4,40	— 0,62	+ 0,18	— 0,76	»	410	»
	Intoxiqué	— 4,02	— 0,63	+ 0,20	»	— 0,79	»	426
N° 12	Sain	— 3,50	— 0,61	+ 0,10	— 0,68	»	367	»
	Intoxiqué	— 3,02	— 0,60	+ 0,13	»	— 0,71	»	383

Nous trouvons, de gauche à droite, les valeurs de :

t', la température la plus basse marquée par le thermomètre au moment où sa colonne de mercure amorce sa remontée;

t°, la température à laquelle remonte et se stabilise la colonne de mercure du thermomètre lorsqu'a cessé la surfusion;

T, la température de congélation de l'eau;

Δ t, l'abaissement du point cryoscopique;

ω, la pression osmotique exprimée en milliosmoles.

2° Mesure de la résistivité plasmatique.

Après l'abaissement du point cryoscopique, nous avons déterminé la résistivité du même échantillon plasmatique. Nous avons pris soin d'attendre un temps suffisant entre les deux mesures pour être sûr d'opérer à la température de la masse d'eau dans laquelle nous avions plongé la cuve de mesure.

Animal	Etat	ρ t		t	$\rho_{37°}$		P		mEq/L	
Cobaye n° 9	Sain	84	»	25°	71	»	56	»	287	»
	Intoxiqué	»	78	20°	»	63	»	47	»	325
Cobaye n° 10	Sain	92,5	»	23°	77	»	56	»	271	»
	Intoxiqué	»	89	23°	»	74	»	54	»	280
Cobaye n° 11	Sain	94	»	18°	74	»	55	»	275	»
	Intoxiqué	»	89	23°	»	74	»	44	»	292
Cobaye n° 12	Sain	76	»	37°	76	»	56	»	258	»
	Intoxiqué	»	101	20°	»	81	»	60	»	278
Lapin n° 1	Sain	91	»	15°	77	»	70	»	334	»
	Intoxiqué	»	84	18°	»	66	»	79	»	344

Nous donnons, sous forme de tableau, le résultat de ces mesures.

Dans la première colonne, nous avons inscrit les résistivités en ohms/cm²/cm aux températures des différentes manipulations.

La deuxième colonne est réservée à l'inscription de ces températures (en degrés centigrades).

La troisième aux résistivités correspondantes à 37°.

La quatrième au taux des protides sanguins, en grammes par litre.

La cinquième, enfin, aux nombres de miliéquivalents par litre correspondant aux résistivités mesurées.

En ce qui concerne le taux des protides, nous remarquons que nos résultats restent dans les limites des chiffres extrêmes donnés par Kohl [19].

Nous avons effectué sur un échantillon de sang d'animal sain et sur un échantillon de sang du même animal intoxiqué une microélectrophorèse sur papier qui ne nous a pas permis de déceler de variations relatives des différentes fractions protidiques.

3° *Mesure du pH sanguin.*

L'aiguille de ponction était directement reliée à la cuve de mesure pour opérer le plus tôt possible après la sortie du sang hors de la veine, pour éviter toutes causes d'erreurs par manipulations et enregistrer le résultat avant la coagulation.

Nous avons prélevé le sang par ponction cardiaque chez le Cobaye, et par ponction de la veine marginale de l'oreille chez le Lapin.

	*p*H de l'animal sain	*p*H de l'animal intoxiqué
Cobaye n° 19....	7,8	7,9
— n° 20....	7,8	7,7
— n° 21....	7,8	7,7
— n° 22....	7,7	7,8
Lapin n° 2....	7,8	7,8
— n° 3....	7,8	7,7

Des conditions expérimentales particulièrement favorables nous ont permis de suivre les variations du *p*H sanguin d'un lapin pendant toute la durée de l'intoxication.

Lapin n° 4, animal sain, *p*H 7,8.
Une heure et demie après l'intoxication... *p*H = 7,8;
Deux heures et demie après l'intoxication. *p*H = 7,8;
Quatre heures après l'intoxication ..... *p*H = 7,9;
Au moment de la mort ..... *p*H = 7,9.

Nous considérons qu'une différence d'une unité de la première décimale ne constitue pas une variation importante. On peut admettre que l'animal compense son acidose ou son alcalose primitives.

4° *Mesure de la réserve alcaline.*

Selon Kohl [19], la réserve alcaline du Cobaye normal est comprise entre 32,9 et 56,5 volumes.

	Réserve alcaline de l'animal sain	Réserve alcaline de l'animal intoxiqué
Cobaye n° 23.....	53 vol.	35 vol.
— n° 24.....	51 —	39 —
— n° 25.....	48 —	40 —
— n° 26.....	55 —	37 —

La réserve alcaline est abaissée dans tous les cas.

Le *p*H restant pratiquement constant, nous ne pouvons pas dire s'il s'agit d'une alcalose gazeuse ou d'une acidose non gazeuse. La présence clinique de crises tétaniques plaide plutôt en faveur d'une alcalose gazeuse.

5° *Mesure du potentiel d'oxydo-réduction.*

Nous avons exprimé les résultats des mesures des potentiels d'oxydo-réduction en millivolts par rapport à la pile au calomel. La comparaison directe des résultats était possible chez les animaux sains et chez les mêmes animaux intoxiqués puisque nous avons vu que le *p*H restait pratiquement constant.

	Temps après la sortie du sang hors de la veine (en secondes)	Potentiel de l'animal sain (en mv.)	Potentiel de l'animal intoxiqué (en mv.)
Lapin n° 5..	60	+ 15	+ 5
	120	+ 5	— 30
Lapin n° 6..	80	+ 30	+ 20
Lapin n° 7..	55	+ 60	+ 25
	110	+ 30	+ 10
Lapin n° 8..	80	+ 20	+ 30
	160	+ 10	+ 5
Lapin n° 9..	45	+ 35	+ 15
	80	+ 30	+ 5

Dans tous les cas, l'intoxication provoque une baisse du potentiel d'oxydo-réduction, ce qui implique une réduction du sang de ces animaux. Seul le lapin n° 8 a eu son potentiel d'oxydo-réduction augmenté (+ 20 mv. - + 30 mv.). Néanmoins, les deux courbes ont un aspect très différent. Il n'est donc pas certain que le rapport des potentiels soit comparable au temps zéro et au temps où nous les avons lus.

CHAPITRE V

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

L'hyperthermie élevée présentée d'une façon constante par les intoxiqués n'a pas manqué d'impressionner tous les auteurs qui ont eu à les connaître.

Pour combattre l'hyperthermie due à l'ingestion de dinitrophénol, Derobert a essayé l'injection de cyanure de sodium par voie intrapéritonéale [12]. Nous avons recherché la dose de cyanure non toxique par cette voie d'introduction.

Nous avons injecté à 6 cobayes 10 mg de cyanure de sodium par kg de poids corporel et par voie intrapéritonéale :

— 5 meurent dans les vingt premières minutes;

— 1 seul sort vivant de l'épreuve.

Avec 7 mg par kg, sur 8 cobayes :

— 3 meurent en moins de vingt minutes;

— 5 sortent vivants de l'épreuve.

Pour une dose de 4 mg par kg de poids, les 10 cobayes traités restent en vie.

Nous avons essayé de maintenir dans l'organisme un taux de cyanure suffisamment élevé.

Nous avons injecté à 2 cobayes une dose de charge de 4 mg par kg de poids corporel.

Une demi heure après cette injection, nous avons installé

chez l'un d'eux un goutte à goutte intrapéritonéal d'une solution de cyanure de sodium, réglé de telle manière qu'il puisse passer 1 mg de cyanure à l'heure. L'animal meurt en six heures et demie.

L'autre animal a reçu des injections intrapéritonéales de 0,5 mg de cyanure, de demi-heure en demi-heure. La première injection était pratiquée quarante-cinq minutes après l'administration de la dose de charge. L'animal mourut en cinq heures et demie.

Nous avons décidé de connaître l'effet du cyanure de sodium administré par voie intrapéritonéale, à la dose de 4 mg par kg chez l'animal sain.

Parallèlement, nous avons comparé l'effet du 4560 R. P. à la dose de 25 mg par kg de poids et l'effet du cyanure de sodium associé au 4560 R. P. aux mêmes doses.

EFFET DU CYANURE DE SODIUM INJECTÉ PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE, A LA DOSE DE 4 mg/kg DE POIDS, SUR LA TEMPÉRATURE D'UN ANIMAL SAIN.

COBAYE N° 13

Poids : 815 g.

0 heure	température :	38°3	3,3 cm³ d'une solution de CNNa à 1 p. 1.000.
1 heure	température :	36°	
2 heures	—	35°8	
3 —	—	35°5	
4 —	—	36°2	
5 —	—	36°7	
6 —	—	37°4	

COBAYE N° 14

Poids : 1.015 g.

0 heure	température :	38°5	4 cm³ d'une solution de CNNa à 1 p. 1.000.

1 heure	température	:	36°6
2 heures	—		37°1
3 —	—		37°5
4 —	—		38°1
5 —	—		38°8
6 —	—		39°

EFFET DU 4560 R. P. A LA DOSE DE 25 mg/kg DE POIDS SUR LA TEMPÉRATURE D'UN COBAYE NORMAL

Cobaye n° 15

0 heure	température	:	38°2
1 h. 30	—		35°
2 heures	—		35°6
2 h. 30	—		35°7
5 h. 30	—		37°4
6 heures	—		37°4
7 —	—		38°1
8 —	—		38°2
9 —	—		38°2

Cobaye n° 16

0 heure	température	:	37°9
1 h. 30	—		36°1
2 heures	—		35°7
2 h. 30	—		35°8
5 h. 30	—		37°3
6 heures	—		37°4
7 —	—		38°
8 —	—		38°4
9 —	—		38°

EFFET DE L'ASSOCIATION DU CYANURE DE SODIUM INJECTÉ PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE, A LA DOSE DE 4 mg/kg DE POIDS, ET DU 4560 R. P. INJECTÉ PAR VOIE SOUS-CUTANÉE A LA DOSE DE 25 mg/kg, SUR LA TEMPÉRATURE D'UN ANIMAL SAIN.

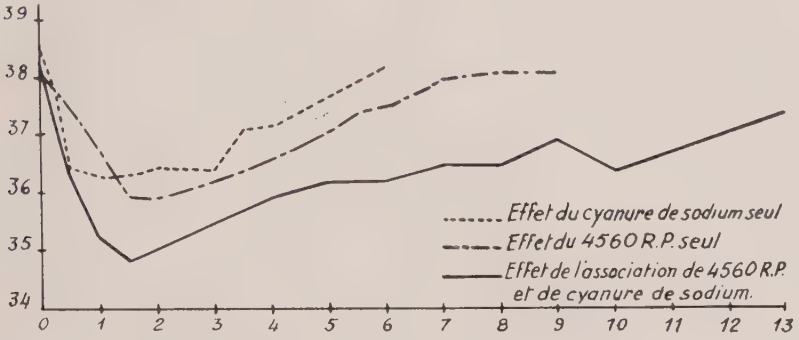
Cobaye n° 17

0	heure	température :	38°1
1	—	—	35°
1	h. 30	—	34°7
3	h. 30	—	36°
4	heures	—	36°2
5	—	—	36°4
6	—	—	36°8
7	—	—	37°
8	—	—	36°8
9	—	—	37°
10	—	—	36°5
11	—	—	37°7

Cobaye n° 18

0	heure	température :	38°4
1	—	—	35°4
1	h. 30	—	34°9
3	h. 30	—	35°4
4	heures	—	35°7
5	—	—	36°
6	—	—	35°6
7	—	—	36°
8	—	—	36°2
9	—	—	36°7
10	—	—	36°2
11	—	—	37°

Nous avons trouvé pratique de résumer les résultats ci-dessus par un graphique établissant, en fonction du temps, les moyennes des températures pour chacun des trois groupes d'animaux.



TENTATIVES THÉRAPEUTIQUES DE L'INTOXICATION PAR LE PENTACHLOROPHÉNATE DE SOUDE

Nous avons intoxiqué 4 cobayes. Nous les avons traités par des injections intrapéritonéales de cyanure de sodium, à raison de 4 mg de poids corporel. Nous n'avons pas observé d'action sur les courbes thermiques, et tous les animaux sont morts en moins de trois heures.

Après les travaux de M. le Professeur Roche et de ses collaborateurs [27], nous nous sommes imposé d'observer l'action des ganglioplégiques sur les animaux intoxiqués.

4 cobayes ont reçu chacun une injection sous-cutanée de 200 mg environ de xylophène Na. Nous nous sommes assuré que les animaux présentaient un minimum de signes cliniques avant de leur injecter le ganglioplégique (4560 R. P.) et le sérum physiologique.

Cobaye n° 5

Poids : 620 g.		*Interventions :*
0 heure	température : 37°3	3,3 cm³ de solution toxique
1 —	— 37°6	par voie sous-cutanée.
2 heures	— 38°3	
3 —	— 38°3	

4 heures	température :	38°9	3,1 cm³ de Largactil à
5 —	—	39°2	0,5 p. 100 et 6,2 cm³ de
6 —	—	38°1	sérum physiologique par
7 —	—	38°3	voie sous-cutanée.
8 —	—	38°8	
9 —	—	39°4	6,2 cm³ de sérum physio-
10 —	—	38°9	logique par voie sous-cutanée.

La mort fait son œuvre quelques minutes après la dixième heure.

Cobaye n° 6

Poids : 640 g.			*Interventions :*
0 heure	température :	37°	3,4 cm³ de solution toxique
1 —	—	37°2	par voie sous-cutanée.
2 heures	—	38°3	3,2 cm³ de Largactil à
3 —	—	39°8	0,5 p. 100 et 6,4 cm³ de sérum physiologique par voie sous-cutanée.

Cet animal est mort au bout de trois heures et demie environ après l'injection de toxique.

Cobaye n° 7

Poids : 580 g.			*Interventions :*
0 heure	température :	38°3	3 cm³ de solution toxique par voie sous-cutanée.
1 —	—	39°9	2,9 cm³ de Largactil à
2 heures	—	41°2	0,5 p. 100 et 5,8 cm³ de sérum physiologique par voie sous-cutanée.

La mort survient environ deux heures vingt après l'injection de toxique.

Cobaye n° 8

Poids : 420 g.			*Interventions :*
0 heure	température :	38°2	2,2 cm³ de solution toxique par voie sous-cutanée.

1 heure température : 39°3 — 2,1 cm³ de Largactil à 0,5 p. 100 et 4,2 cm³ de sérum physiologique par voie sous-cutanée.

La mort survient une heure quarante environ après l'injection de toxique.

En résumé, nous avons intoxiqué 4 cobayes en leur injectant environ 200 mg de xylophène Na par voie sous-cutanée et par kg de poids corporel. Nous les avons traités en leur injectant, toujours par voie sous-cutanée, 25 mg environ de 4560 R. P. et 10 cm³ de sérum physiologique par kg de poids.

Tous les animaux sont décédés.

— 2 sont morts en moins de trois heures;

— 1 est mort en moins de quatre heures;

— Le dernier, enfin, est mort en dix heures environ.

Nous devons préciser que si le Professeur Roche et ses collaborateurs soulignent que les résultats sont meilleurs avec une association de 4560 R. P. et de sérum physiologique qu'avec l'hibernation, ils n'ont pas employé cette thérapeutique pour lutter contre une telle dose de toxique.

Ils portent seulement à notre connaissance, pour une injection de 200 mg de pentachlorophénate de soude, le résultat suivant :

Sur 5 animaux hibernés :

— 3 décès en plus de six heures;

— 1 guérison.

Entre nos mains, ce traitement ne semble pas apporter les résultats que nous attendions.

L'action sur la courbe thermique semble cependant se manifester pour le cobaye n° 5, puisque la température subit une chute importante dans les deux heures qui suivent l'injection de 4560 R. P. et de sérum physiologique. Nous constatons une seconde défervescence lors de la deuxième injection de sérum physiologique. Ce second point semble

s'accorder avec l'observation de Fournial [15] mettant en évidence une hypothermie lors d'une injection de sérum chez l'Homme.

Nous avons essayé de traiter les animaux intoxiqués par une association de 4560 R. P. et de cyanure de sodium.

Pour une dose de 200 mg de pentachlorophénate de soude par kg de poids, nous avons injecté 4 mg de cyanure de sodium par kg de poids et par voie intrapéritonéale, et 25 mg de 4560 R. P. par kg de poids et par voie sous-cutanée.

Sur 4 animaux traités :

— 3 meurent en moins de trois heures;

— 1 meurt en plus de cinq heures.

Seul ce dernier présente une légère défervescence thermique dans l'heure qui suit les injections thérapeutiques.

Pour nous rapprocher des travaux de Roche et de ses collaborateurs, nous avons adjoint le sérum physiologique à la thérapeutique constituée par l'association de cyanure de sodium et de Largactil.

Pour une dose semblable de pentachlorophénate de soude, 4 animaux ont été traités :

— 1 meurt en moins de trois heures;

— 2 meurent en plus de trois heures;

— 1 meurt en cinq heures et demie environ.

Chez 2 animaux seulement nous constations un arrêt de l'ascension thermique sans défervescence, dans l'heure qui suivit les injections thérapeutiques.

Les signes cliniques de l'intoxication n'ont jamais régressé.

Malgré la présence d'hyperglycémie et de glucosurie, l'hypertonie des liquides extra-cellulaires nous a incité à administrer du sérum glucosé associé à de l'insuline. En outre, l'un des groupes d'animaux a reçu des injections de 4560 R. P., l'autre groupe des injections de cyanure de sodium.

4 animaux ont été traités par l'association :

— De Largactil à la dose de 25 mg par kg de poids corporel;

— D'insuline à raison d'une unité par animal;

— De sérum glucosé, répété toutes les deux heures, par voie sous-cutanée, à raison de 10 cm³ par animal.

Cobaye n° 27

Poids : 660 g.		*Interventions :*
0 heure température :	36°8	Injection de 132 mg de pentachlorophénate de soude par voie sous-cutanée.
1 — —	38°4	Injection de Largactil, d'insuline et de sérum glucosé.
2 heures —	37°8	
3 — —	38°6	Injection de sérum glucosé.
4 — —	37°2	
5 — —	37°4	Injection de sérum glucosé.
6 — —	36°8	

L'animal mourut vers la septième heure.

Cobaye n° 28

Poids : 700 g.		*Interventions :*
0 heure température :	36°7	Injection de 140 mg de pentachlorophénate de soude par voie sous-cutanée.
1 — —	36°7	
2 heures —	37°	
2 h. 30 —	38°	Injection de Largactil, d'insuline et de sérum glucosé.
3 h. 30 —	37°2	
4 h. 30 —	38°4	Injection de sérum glucosé.
5 h. 30 —	37°	

La mort survint six heures et demie environ après l'injection de toxique.

Cobaye n° 29

L'animal meurt en deux heures environ. Sa température s'est élevée de 36°5 à 42° sans que les injections de 4560 R. P., d'insuline et de sérum glucosé aient provoqué la moindre défervescence thermique.

Cobaye n° 30

L'animal meurt en une heure et demie environ, sans que la triple injection thérapeutique ait eu le temps d'agir.

Parallèlement, 7 animaux intoxiqués ont été traités par une association de cyanure de sodium à la dose de 3 mg par kg de poids corporel, en injection intrapéritonéale, d'insuline et de glucose, aux mêmes doses que dans la série précédente.

Quatre des animaux sont morts en moins de deux heures sans que la triple injection thérapeutique ait eu le temps d'agir.

Nous devons noter que la température de l'un d'eux s'est élevée de 37°5 à 43°7 au moment de la mort.

Sur les 3 animaux restants, 1 seul est sorti vivant de l'épreuve.

Cobaye n° 31

Poids : 830 g.		*Interventions :*
0 heure	température : 37°4	Injection de 166 mg de pentachlorophénate de soude.
1 —	— 38°1	Injection d'insuline, de cyanure de sodium et de sérum glucosé.
2 heures	— 37°9	
3 —	— 38°6	Injection de sérum glucosé.
4 —	— 38°5	
5 —	— 40°4	L'animal meurt avant l'injection de sérum glucosé.

Cobaye n° 32

Poids : 570 g.		*Interventions :*
0 heure	température : 37°	Injection de 114 mg de pentachlorophénate de soude.
1 —	— 38°2	
1 h. 30	— 38°9	Injections de cyanure de sodium, de sérum glucosé et d'insuline.
2 h. 30	— 39°3	
3 h. 30	— 39°3	Injection de sérum glucosé.
5 heures	— 37°8	

L'animal mourut cinq heures et demie environ après l'injection de toxique.

Cobaye n° 33

Poids : 890 g.		*Interventions :*
0 heure	température : 37°2	Injection de 178 g de pentachlorophénate de soude.
1 —	— 38°1	
2 heures	— 38°4	
3 —	— 39°	Injections de sérum glucosé, de cyanure de sodium et d'insuline.
4 —	— 38°4	
5 —	— 38°3	
6 —	— 38°1	Injection de sérum glucosé.
7 —	— 38°1	
8 —	— 38°5	
9 —	— 38°8	Injection de sérum glucosé.
10 —	— 38°6	

L'animal sort vivant de l'épreuve.

En l'absence de toute autre preuve, nous ne saurions considérer ce fait isolé comme un succès thérapeutique.

Les perturbations de l'équilibre acido-basique nous ont incité à utiliser les thérapeutiques acidifiantes, d'une part, et alcalinisantes, d'autre part.

Nous avons traité un groupe de 4 animaux intoxiqués par le sérum bicarbonaté isotonique associé au 4560 R. P. et au cyanure de sodium injecté par voie intrapéritonéale.

3 des 4 animaux sont morts en moins de deux heures, avant que la thérapeutique ait eu le temps d'agir.

Le quatrième est mort en huit heures, et nous avons relevé les températures suivantes :

0 heure	température :	37°5	Injection de pentachlorophénate de soude.
1 —	—	37°7	
2 heures	—	39°2	Injections de cyanure de sodium, de Largactil et de sérum bicarbonaté isotonique (8,4 cm³).
3 —	—	38°4	
4 —	—	37°4	
5 —	—	38°6	Injection de sérum bicarbonaté isotonique (4,2 cm³).
6 —	—	39°3	
7 —	—	41°3	Injection de sérum bicarbonaté isotonique (4,2 cm³).
7 h. 30	—	40°8	
8 heures	—	41°	Mort de l'animal.

Un autre groupe de 4 cobayes a été traité par les thérapeutiques acidifiantes.

Un des animaux a été traité par le chlorure de calcium seul. Nous avons injecté, trois fois en quatre heures, 10 cg de chlorure de calcium par voie intrapéritonéale. La courbe thermique semble se stabiliser vers 41°, au bout de la deuxième heure, mais l'animal meurt en quatre heures.

Un autre animal a reçu du chlorure de calcium en association avec du sérum glucosé et du 4560 R. P. Il meurt en deux heures et demie avec une hyperthermie s'élevant à 42°9.

Le troisième cobaye a été traité par une association de 0,1 g de chlorure d'ammonium et de chlorure de calcium. Il meurt en deux heures sans que la température dépasse 38°7.

Le quatrième a été traité par une association de 0,1 g de chlorure de calcium répété toutes les heures, d'une unité d'insuline, de 3 mg de cyanure de sodium par voie intrapéritonéale, et de 25 mg de 4560 R. P. par kg de poids corporel. L'animal est mort en trois heures, avec une hyperthermie à 41°.

Nous n'avons pas constaté de crises tétaniques, mais la rigidité cadavérique est aussi précoce qu'en l'absence de thérapeutique calcique.

Pour essayer d'acidifier l'organisme, et malgré la nature gazeuse de l'alcalose, nous avons employé le chlorure d'ammonium, d'une part, et l'acide phosphorique, d'autre part.

Deux cobayes intoxiqués ont été traités par le chlorure d'ammonium en injections intrapéritonéales (1 cm^3 d'une solution à 10 p. 100). Ils sont morts en moins de trois heures, sans régression de la symptomatologie.

Un lapin a reçu une injection intraveineuse de 0,5 cm^3 d'une solution décinormale d'acide phosphorique. La dyspnée et les autres signes sémiologiques ont été aggravés dans les secondes qui ont suivi l'injection.

La constatation clinique de cyanose nous incita à traiter un cobaye par inhalation d'oxygène. L'animal mourut sans que nous pûmes déceler la moindre amélioration clinique.

Il en fut de même pour un animal que nous fîmes respirer en atmosphère confinée dans l'espoir de diminuer la déperdition en gaz carbonique.

Pour combattre l'agitation et prévenir les crises tétaniques, nous avons essayé d'anesthésier à l'éther 5 cobayes et 1 lapin préalablement intoxiqués. La mort est survenue, chez les cobayes, dans la demi-heure qui a suivi l'inhalation d'anesthésique, et au cours de cette manipulation chez le lapin.

Nous avons intoxiqué 2 lapins par injection sous-cutanée de 200 mg de pentachlorophénate de soude par kg de poids corporel. Antérieurement, ces lapins avaient été anesthésiés à l'éther pendant plusieurs minutes et dormaient encore lors de l'injection toxique. Nous les avons retrouvés en vie plusieurs semaines après.

Pour aussi intéressante que soit cette constatation, elle ne peut pas être considérée comme un succès thérapeutique, ni comme une médication préventive valable, étant donné l'impossibilité pratique de l'administrer.

CHAPITRE VI

INTERPRÉTATION DES DIFFÉRENTS RÉSULTATS

Nous sommes très loin d'avoir résolu, dans son ensemble, le problème de l'intoxication aiguë par le pentachlorophénate de soude.

Nous pensons cependant avoir éclairé quelques points qui nous permettront de tracer un schéma. Au fur et à mesure que les années avanceront, sa physionomie changera pour se préciser davantage.

Parmi tous les facteurs susceptibles d'abaisser le potentiel d'oxydo-réduction du sang, l'augmentation de la consommation tissulaire en oxygène est un de ceux qui peuvent facilement expliquer l'hyperthermie, la polypnée et la cyanose.

Il est difficile de concevoir une réaction d'oxydation qui ne soit pas exothermique. Cette hyperconsommation entraîne un besoin accru d'oxygène qui se traduit par de la polypnée et une insaturation capillaire en oxygène supérieure à la normale. Cette insaturation engendrera la cyanose.

Il est bien évident que l'organisme mobilisera tous les moyens à sa disposition, et la vaso-dilatation sera une conséquence immédiate.

Nous avons déjà dit que la polypnée était un facteur de déperdition d'eau et de gaz carbonique.

La perte d'eau se fait principalement par voie pulmonaire. Elle n'entraînera pas une élimination d'électrolytes

et se traduira par l'hypertonie osmotique du liquide extracellulaire que nous avons vérifiée. La soif ressentie par les malades pourrait être la traduction d'une déshydratation intracellulaire, conséquence directe de l'hypertonie extracellulaire.

L'expérience nous a montré que la réserve alcaline diminuait et que le *p*H restait pratiquement constant.

Si nous nous rapportons à l'équation d'Henderson-Hasselbach $pH = pk + \log. \frac{CO_3HNa}{CO_3H_2}$, le taux d'acide carbonique du sang est diminué. Dans ces conditions, la perturbation de l'équilibre acido-basique qui en résulte ne peut être qu'une alcalose gazeuse ou une acidose non gazeuse. L'alcalose gazeuse, renforcée par la déshydratation intra-cellulaire pourra déterminer les crises tétaniques. Nous pouvons également expliquer la rigidité cadavérique précoce par un état d'acidose non gazeuse.

Il est difficile de concevoir une augmentation de la consommation tissulaire en oxygène sans une augmentation parallèle du substratum à oxyder. Il est donc possible de découvrir une perturbation glycémique.

Ces besoins supplémentaires en oxygène et en glucose peuvent être la conséquence d'une augmentation du métabolisme cellulaire. Nous pouvons nous demander quel en est son déterminisme. Est-ce l'effet direct de l'action du toxique sur la cellule ou l'effet d'une autre perturbation biologique ?

Il serait difficile de comprendre par quel moyen un produit qui bloque la fermentation du glucose [4] pourrait directement augmenter le métabolisme cellulaire. Le toxique pourrait éventuellement pénétrer dans les centres nerveux; il y déterminerait des perturbations susceptibles de modifier la régulation du métabolisme cellulaire.

On nous fera remarquer que l'hyperconsommation tissulaire en oxygène élève le taux d'acide carbonique du sang

et augmente la consommation glucosique déterminant une hypoglycémie.

En réalité, le pentachlorophénol va aussi agir à l'échelon cellulaire pour bloquer la fermentation du glucose et provoquer l'hyperglycémie. Dans ces conditions, la production de gaz carbonique ne sera pas aussi importante qu'on aurait pu le penser de prime abord. D'autre part, le degré de réduction de la cellule est tel que l'organisme en entier contracte « une dette d'oxygène » (Fabre et Rougier [14]).

Du point de vue thérapeutique, il était logique d'administrer des produits qui diminuent le métabolisme cellulaire, par exemple les cyanures. L'échec que nous avons enregistré est peut être la conséquence de cette « dette d'oxygène » qui entretient la polypnée, la cyanose et leurs conséquences, bien que l'hyperthermie soit réduite.

Puisque l'anesthésie à l'éther ou l'injection de 4560 R. P., avant l'intoxication, diminuent l'effet pathologique, on peut penser qu'ils se fixent sur les centres nerveux.

Lorsque nous avons essayé de réduire l'hyperglycémie par l'insuline, nous avons obtenu un résultat isolé. Nous restons cependant persuadé qu'il ne s'agit pas d'une insuffisance pancréatique.

L'emploi de la calcithérapie, pour tenter de prévenir les crises tétaniques, aura pu surprendre le lecteur.

Théoriquement, cet état est régi par l'augmentation du rapport [26] :

$$\frac{\text{cations monovalents} + \text{anions } OH^-}{\text{cations bivalents} + \text{cations } H^+}$$

Le plus souvent, la perturbation porte sur la diminution du taux du calcium ionisé.

Partant de considérations théoriques, Rona et Takahashi ont donné une formule qui permet de calculer le taux du calcium ionisé d'après certaines données physico-chimiques [26] :

$$Ca^{++} = \frac{K\,(H^+)}{CO_3H_2}$$

Si nous voulons bien nous souvenir que :

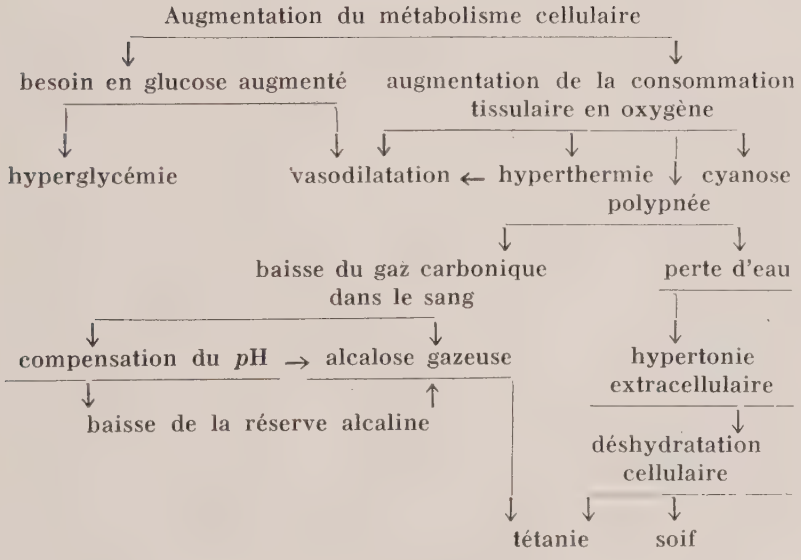
$$pH = \log. \frac{1}{(H+)} = pk + \log. \frac{CO_3HNa}{CO_3H_2}$$

nous avons tous les éléments pour faire le calcul, et les résultats de nos mesures montrent que le taux du calcium ionisé augmente, d'où l'illogisme apparent de la calcithérapie.

En réalité, l'unanimité n'a pas été faite sur ce taux de calcium ionisé. On a montré, d'autre part, que l'alcalose gazeuse était susceptible d'empêcher l'ionisation du calcium [24].

Afin d'être aussi clair que possible, nous nous résumerons en donnant un schéma partiel de notre interprétation.

Nous n'avons confirmé que quelques points de ce schéma, mais nous n'avons pas su résister à la tentation de les relier par des explications, sinon satisfaisantes, du moins acceptables pour l'esprit.



CHAPITRE VII

PRÉVENTION

Les difficultés de la thérapeutique doivent inciter les employeurs, les salariés, les médecins du travail à prévenir minutieusement cette intoxication.

Il est bien évident que la meilleure des préventions consiste à éviter le contact entre l'Homme et le toxique.

Un esprit médical imaginerait sans peine, dans l'industrie du bois par exemple, un pont roulant muni d'un monte-charge commandé à distance, transportant les matériaux à traiter de l'entrepôt d'arrivée au bac de trempage, et du bac de trempage au séchoir.

Pour aussi séduisante que soit cette idée, elle reste très rarement applicable.

Dans l'industrie choisie pour étude, le bois doit le plus souvent être traité en pleine forêt, sur le chantier même d'abatage, dans un délai de vingt-quatre heures après la coupe. Dans ces conditions, on imagine mal un dispositif lourd et compliqué qui soit susceptible de se déplacer au gré de l'exploitation forestière.

Outre les difficultés techniques, des contingences financières ou autres peuvent empêcher cette mécanisation totale du travail. Nous ne doutons pas qu'il soit difficile à un artisan charpentier, menuisier ou ébéniste de faire les

frais d'une installation coûteuse qui ne lui donnerait peut-être pas une entière satisfaction professionnelle.

La présence du toxique sur le bois séché après son traitement peut poser un problème d'hygiène générale. Nous pouvons en effet imaginer que des fruits qui peuvent être consommés sans être lavés, soient transportés dans des caisses de bois ainsi trempé.

Le plus souvent, les ouvriers devront avoir recours à la protection passive, qu'elle soit collective ou individuelle.

Malgré la faible tension de vapeur du produit, nous avons vu qu'il dégage une odeur appréciable et force à l'éternuement. Il sera donc prudent d'effectuer le travail à l'air libre ou sous aspiration énergique, à une température qui ne soit pas trop élevée.

Les cadres de l'entreprise pourront envisager le port du masque par les ouvriers.

La voie d'introduction du toxique étant surtout la voie percutanée, le port de vêtements imperméables, gants, bottes, tabliers, ainsi que l'interdiction de porter les charges sur l'épaule seront impérieux.

Nous n'insisterons pas sur la nécessité absolue de ne pas fumer, manger ou boire sans avoir préalablement fait disparaître toute trace de toxique, d'imposer le lavage fréquent des mains avec brossage des ongles, ainsi que la douche quotidienne.

Comme dans bien d'autres professions, les vêtements de travail doivent être distincts des vêtements de ville. Il nous semble prudent d'inciter les salariés à prendre immédiatement une douche et à changer leurs sous-vêtements lorsque ceux-ci sont accidentellement souillés de solution toxique.

Ici, plus qu'ailleurs, la prévention médicale a un rôle de premier plan à jouer.

Elle peut se déduire de ce que nous savons des symptômes de la maladie.

Lors de la visite d'embauche, le médecin du travail devra émettre un avis défavorable pour tout candidat atteint :

— De lésions rénales qui favorisent l'accumulation de toxique dans l'organisme, comme pour l'exposition au risque de l'intoxication par le dinitrophénol [20];

— De pneumopathies qui risquent de diminuer le champ de l'hématose et, dans certains cas, permettre une déperdition accrue de gaz carbonique [28];

— D'insuffisance hépatique qui diminue la fonction de détoxication de l'organisme;

— D'hyperglycémie qui risque d'être une cause d'aggravation de l'intoxication;

— D'anémie qui est susceptible de s'accentuer par une longue exposition aux risques.

L'avis du médecin du travail devra être aussi réservé pour les ouvriers présentant :

— Un état d'hypertonie ou de spasmophilie;

— Une réserve alcaline basse;

— Des « épreuves d'aptitude physique générale », telles que le test de Pachon-Martinet [14], perturbées;

— Tout autre état susceptible d'entraîner un danger pour lui-même ou pour autrui.

Au cours des visites périodiques systématiques, le médecin s'assurera :

— De l'absence de pentachlorophénol dans les urines;

— De l'absence de glucosurie et d'hyperglycémie;

— De l'intégrité des fonctions rénales;

— De l'intégrité de la numération globulaire et de la formule leucocytaire;

— Il mesurera à nouveau la réserve alcaline, répétera les épreuves « d'aptitude physique générale » et surveillera tout état d'asthénie ou d'amaigrissement intempestif.

Nous n'avons voulu qu'esquisser un schéma qu'on pourra modifier en fonction des contingences locales.

CONCLUSIONS

I. — L'emploi de plus en plus répandu du pentachlorophénol et de son sel de soude est déterminé par leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques; la gravité des intoxications aiguës qu'ils peuvent causer nous ont attiré vers l'étude biologique de ce chapitre encore peu exploré de la pathologie.

Les observations cliniques, tant publiées qu'inédites, nous ont permis de dégager un ensemble de constatations que nous avons essayé de grouper.

D'autre part, nous avons eu recours aux moyens d'investigation que nous avons jugés les plus capables de nous renseigner moins sur les points de détail que sur le mécanisme physiopathologique d'une affection pour laquelle le thérapeute reste aujourd'hui encore impuissant.

Chemin faisant, nous avons précisé quelques propriétés physico-chimiques de la solution employée pour intoxiquer artificiellement nos animaux.

II. — Au cours de notre expérimentation, nous avons fait appel :

— A l'étude clinique;

— A l'étude de l'abaissement du point cryoscopique et à celle de la résistivité plasmatique pour juger de l'état de l'équilibre hydrique et ionique du milieu intérieur;

— A l'étude de la réserve alcaline et du *p*H pour explorer l'équilibre acido-basique;

— A l'étude du potentiel d'oxydo-réduction.

III. — Les données bibliographiques tendent à montrer que le pentachlorophénate de soude détermine des intoxications aiguës et des intoxications chroniques.

IV. — Dans les deux cas, l'insuffisance rénale prédispose à la maladie et aggrave la symptomatologie.

Nous ne nous sommes préoccupé que de la forme aiguë caractérisé par :

— De l'hyperthermie;

— De la polypnée;

— De la cyanose;

— De l'hypotonie entrecoupée de crises tétaniques;

— Un état de vaso-dilatation;

— Une sensation intense de soif.

Biologiquement, les animaux que nous avons intoxiqués présentaient :

— Une augmentation de l'abaissement cryoscopique du plasma et une diminution de sa résistivité électrique qui signent un état d'hypertonie osmotique du compartiment hydrique extracellulaire;

— Une baisse de la réserve alcaline, accompagnée d'une compensation du *p*H;

— Une diminution du potentiel d'oxydo-réduction du sang qui traduit une variation de l'état d'oxydation de ce tissu dans le sens d'une réduction;

— Une hyperglycémie avec glucosurie.

Nous avons été conduit à admettre que l'intoxication engendrait un état d'alcalose gazeuse avec déshydratation intracellulaire. Ces perturbations s'accompagnent, en outre, d'une perte appréciable de l'oxygène du sang.

V. — Ces études nous ont guidé vers quelques essais thérapeutiques qui se sont montrés discrets quant aux résultats.

Nous avons administré séparément, ou en association :

— Le cyanure de sodium en injections intrapéritonéales;

— Le 4560 R. P. associé au sérum physiologique ou au sérum glucosé;
— L'insuline associée au sérum glucosé;
— Le chlorure de calcium;
— Le chlorure d'ammonium;
— L'acide phosphorique;
— L'oxygène en inhalation;
— L'anesthésie à l'éther.

Seule cette dernière intervention, appliquée *avant l'injection de la solution toxique,* nous a permis de constater une survie des animaux supérieure à plusieurs semaines.

Nous ne pensons pas qu'elle puisse constituer une médication préventive acceptable.

VI. — Le problème paraît donc fort complexe, car le toxique agit très vite, frappe probablement l'organisme en des points multiples, détermine sans doute des réactions biologiques en chaîne qui sont difficilement réversibles.

VII. — Nous en déduisons la nécessité d'une stricte prévention, si possible par mécanisation du travail, sûrement par l'application des règles d'hygiène industrielle et par l'intervention du médecin du travail. Nous lui proposons une conduite à tenir lors des visites d'embauche et lors des visites systématiques.

Un état pathologique grave, à la thérapeutique incertaine, serait ainsi évité.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
P. DERVILLÉE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 Juin 1956
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baader (E. W.) & Bauer (H. J.). — Industrial intoxication due to pentachlorophenol. *Industrial Medicine and Surgery*, 1951, **20**, 286-291.
2. Baccot (M.). — Etude de deux cas d'intoxication industrielle par le pentachlorophénol. Thèse Méd., Paris, 1954.
3. Barral (E.). — Recherches sur quelques dérivés surchlorés du phénol et du benzol. Thèse Doctorat ès Sciences, Lyon, 1895.
4. Bayle (P.). — Sur la toxicologie du pentachlorophénol. Thèse Doctorat en Pharmacie, Lyon 1924.
5. Blanquet (P.). — Contribution à l'étude de la conductivité des solutions salines renfermant plusieurs ions. Applications aux eaux minérales. Thèse Sciences Physiques, Strasbourg, 1946.
6. Blanquet (P.) & Arnaud (Y.). — A propos de la mesure et de l'enregistrement du potentiel d'oxydo-réduction du sang veineux chez les sujets normaux et chez les cancéreux. *Bulletin du Cancer*, 1955, **42**, 504-515.
7. Blanquet (P.), Lachapèle (A. P.), Quéré (J.) & Arnaud (Y.). — A propos de la mesure et de l'enregistrement du *p*H sanguin chez les cancéreux. *Bulletin du Cancer*, 1954, **41**, 46-64.
8. Blanquet (P.), Quéré (J.) & Arnaud (Y.). — Appareil destiné à la mesure et à l'enregistrement du *p*H et du potentiel d'oxydo-réduction. Application au cas du sang. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, novembre 1953.
9. Brune (M^me^ A.), Viallier (J.) & Roche (L.). — Etude expérimentale du traitement des intoxications par le pentachlorophénate de soude. *Archives des maladies professionnelles, de médecine du travail et de sécurité sociale*, 1954, **15**, 307-308.
10. Creyx (M.), Leng-Lévy (J.), David-Chaussé (J.), Serre (A.), Laborie (G.) & Mullon (P.). — Pentachlorophénate de sodium et purpura. *Bulletin de la Société de médecine des hôpitaux de Paris*, 1956, **72**, 101-107.

11. Delavat (G.). — Contribution à l'étude de la rigidité cadavérique chez l'homme et l'animal. Recherches expérimentales sur les variations du *p*H, du *r*H et du potentiel d'oxydoréduction. Thèse Médecine, Bordeaux, 1954.

12. Derobert, Desclaux, Hadengue & Le Buton. — Intoxication par le dinitrophénol. Essais thérapeutiques (note 2). *Annales de Médecine légale*, 1950, **30**, 67-83.

13. Dumas (J.). — Les animaux de laboratoire, 1 vol., Flammarion, édit., Paris, 1953.

14. Fabre (R.) & Rougier (G.). — Physiologie médicale, 1 vol., Maloine, édit., Paris, 1950.

15. Fournial (P.). — Chlorpromazine à dose élevée, en cure prolongée et continue chez les psychopathes. Thèse Médecine, Bordeaux, 1955 (polycopiée).

16. Granier (R.). — Détermination du point cryoscopique. Contribution à l'étude de sa valeur clinique chez l'enfant. Thèse Médecine, Bordeaux, 1953.

17. Hamburger (J.) & Mathé. — Métabolisme de l'eau, 1 vol., Flammarion, édit., Paris, 1952.

18. Hazard (R.). — Précis de thérapeutique et de pharmacologie, 2 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1950.

19. Kohl (P.). — Etude comparée de la composition chimique du sang de Mammifères domestiques et de laboratoire. Travail du Centre d'Etude biologique de l'Hôpital Tenon. Thèse Pharmacie, Paris, 1950.

20. Lande (P.) & Dervillée (P.). — A propos de l'action toxique du dinitrophénol. *Annales de Médecine légale*, 1935, **15**, 565-568.

21. Mc Gavack (T. H.), Boyd (L. J.), Piccione (F. V.) & Terranova (R.). — Acute and chronic intoxication with sodium pentachlorophenate in rabbits. *J. Ind. hyg. and toxicol.*, 1941, **23**, 239-251.

22. von Œttingen (W. F.). — Phenols and its derivations : the relation betwen their chemical constitution and their effect on the organism. National Institutes of health bulletin n° 190, United States governement printing office, Washington, 1949.

23. Parant (M.). — Sur un cas d'intoxication par le pentachlorophénate de soude. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1956, **133**, 383-384.

24. Pasteur Valléry-Radot, Hamburger (J.) & Lhermitte (F.). — Pathologie médicale, 3 vol., Flammarion, édit., Paris, 1948.

25. Piffault (C.), Blanquet (P.), Quéré (J.) & Arnaud (Y.). — Appareil destiné à la mesure du *p*H et du potentiel d'oxydoréduction. Application au cas du sang. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1954, **92**, 61-67.

26. Polonovski (M.), Boulanger (P.), Machebœuf (M.), Roche (J.) & Sannie (C.). — Biochimie médicale, 1 vol., Masson & Cie, édit., Paris, 1948.
27. Roche (L.), Viallier (J.), Chopin (M.) & Brune (Mme A.). — Etude expérimentale de la toxicité des pentachlorophénates. *Le médecin d'usine,* 1954, **16,** 237-249.
28. Simonin (C.). — Médecine du travail, 1 vol., Maloine, édit., Paris, 1950.
29. Traissac (F. J.). — Pathogénie des néphrites; l'intoxication expérimentale par le nitrate d'uranyle. Thèse Médecine, Bordeaux, 1932.
30. Truhaut (R.), L'Epée (P.) & Boussemart (E.). — Recherches sur la toxicologie du pentachlorophénol. II : Intoxications professionnelles dans l'industrie du bois. Observations de deux cas mortels. *Archives des maladies professionnelles, de médecine du travail et de sécurité sociale,* 1952, **13,** 567-569.
31. Truhaut (R.), Vitte (G.) & Boussemart (E.). — Recherches sur la toxicologie du pentachlorophénol. I : Propriétés. Caractérisation et dosage dans les milieux biologiques. *Archives des maladies professionnelles, de médecine du travail et de sécurité sociale,* 1952, **13,** 561-567.
32. Truhaut (R.), Vitte (G.) & Boussemart (E.). — Recherches sur la toxicologie du pentachlorophénol. III : Etude des intoxications aiguës et chroniques chez le Lapin. Influence de l'état rénal. *Archives des maladies professionnelles, de médecine du travail et de sécurité sociale,* 1952, **13,** 570-574.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

CHAPITRE PREMIER. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DU PENTACHLOROPHÉNOL ET DE SON SEL DE SOUDE. 11

CHAPITRE II. — OBSERVATIONS CLINIQUES 14

CHAPITRE III. — LES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES 20

CHAPITRE IV. — RECHERCHES PERSONNELLES 23

I. — Observations des animaux intoxiqués 23

II. — Recherches de quelques modifications des constantes du milieu intérieur 26

A. — Les méthodes utilisées 28

1° La cryoscopie 28

2° La résistivité électrique 28

3° Le *p*H sanguin 28

4° Mesure du potentiel d'oxydo-réduction.... 31

B. — Expression des résultats 33

C. — Les mesures 38

1° Mesure de la pression osmotique du plasma. 38

2° Mesure de la résistivité plasmatique 39

3° Mesure du *p*H sanguin 40

4° Mesure de la réserve alcaline 41

5° Mesure du potentiel d'oxydo-réduction.... 42

CHAPITRE V. — ESSAIS THÉRAPEUTIQUES 43

CHAPITRE VI. — INTERPRÉTATION DES DIFFÉRENTS RÉSULTATS.. 56

CHAPITRE VII. — PRÉVENTION 60

CONCLUSIONS 63

BIBLIOGRAPHIE 67

Bordeaux. — Impr. E. DROUILLARD, 3, place de la Victoire.